

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-59660

(43)公開日 平成8年(1996)3月5日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 403/12	2 3 3			
	2 0 7			
	2 0 9			
	2 3 5			
	2 3 9			

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-200587	(71)出願人	000001926 塩野義製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
(22)出願日	平成6年(1994)8月25日	(72)発明者	高田 進 兵庫県川西市緑台4-6-78
		(72)発明者	笹谷 隆司 奈良県奈良市丸山1丁目1079-86
		(72)発明者	長命 信雄 大阪府堺市上野芝向ヶ丘町1-14-16
		(72)発明者	永業 正美 奈良県生駒市鹿ノ台西2-10-7
		(72)発明者	川崎 和夫 奈良県奈良市佐保台3-902-106
		(74)代理人	弁理士 山本 秀策

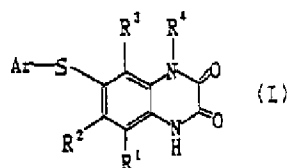
(54)【発明の名称】 グルタミン酸受容体拮抗作用を有するアリールチオキノキサリン誘導体

(57)【要約】

【目的】 中枢神経細胞に存在する興奮性アミノ酸のNMDA受容体のグリシン結合部位および/またはAMPA受容体に対して拮抗作用を示す、アリールチオキノキサリン誘導体、およびそれを含有するグルタミン酸受容体拮抗剤を提供する。

【構成】 次式で表される化合物または製薬上許容されるその塩類：

【化1】



り、Arは、置換されていてもよい、窒素原子を少なくとも1個含有する芳香族複素環である。

式中のR¹は、水素、ハロゲンまたはニトロであり、R²は水素、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはトリハロゲン化メチルであり、R³は水素、ハロゲンまたはニトロであり、R⁴は、水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよい低級シクロアルキルであ

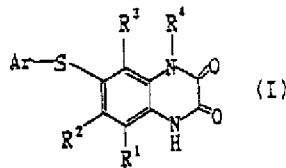
1

2

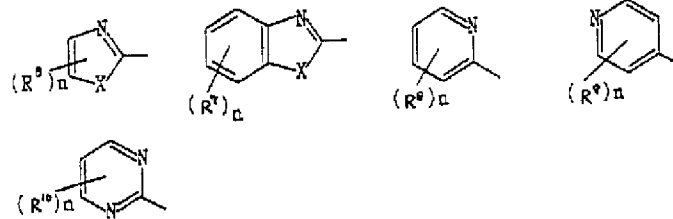
【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式(1)で表される化合物または製薬上許容されるその塩類：

【化1】



ここで、 R^1 は、水素、ハロゲンまたはニトロであり、*



ここで、Xは NR^5 (R^5 は水素または低級アルキル)、OまたはSであり、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、それぞれ、ハロゲン、ニトロ、シアノおよびトリハロゲン化メチルからなる群より選択される、同一または異なる置換基であり、nは0～2の整数である。

【請求項4】 請求項1に記載の化合物を含有するグルタミン酸受容体拮抗剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、中枢神経細胞のグルタメート受容体、特にNMDA受容体のグリシン結合部位および／またはAMPA受容体に対して拮抗作用を示すアリールチオキノキサリン誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】L-グルタミン酸、L-アスパラギン酸などのアミノ酸は、中枢神経系における神経伝達物質として神経細胞活性化に重要である。しかし、これら興奮性アミノ酸の細胞外での過剰な蓄積は、神経細胞の過度な刺激を誘引し、パーキンソニズム、老人性痴呆症、ハンチントン舞蹈病、てんかんなどの種々の脳神経学的疾患、虚血症、ならびに、酸素欠乏時、低血糖状態時、頭部または脊髄損傷時などに見られるような精神および運動機能の欠失を引き起こすと考えられている (McGeerら、Nature、263、517-519(1976)、Simonら、Science、226、850-852(1984)、Wieloch、Science、230、681-683(1985)、Fadenら、Science、244、798-800(1989)、Turskiら、Nature、349、414-418(1991))。

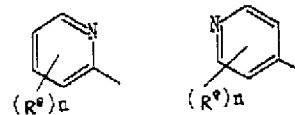
【0003】上記興奮性アミノ酸の中枢神経細胞に対する活性は、神経細胞上に存在するグルタメート受容体を介して作用することが知られている。従って、このような受容体への上記興奮性アミノ酸の結合に拮抗する物質は、上記疾患および症状の治療薬剤、例えば、抗てんかん薬、虚血性脳障害予防薬、抗パーキンソン病薬として

* R^2 は水素、ハロゲン、ニトロ、シアノまたはトリハロゲン化メチルであり、 R^3 は水素、ハロゲンまたはニトロであり、 R^4 は、水素、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよい低級シクロアルキルであり、Arは、置換されていてもよい、窒素原子を少なくとも1個含有する芳香族複素環である。

【請求項2】 R^1 、 R^3 がともに水素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Arが以下に示す置換基のいずれかである、請求項1または2に記載の化合物：

【化2】



有用であると考えられている。

【0004】上記グルタメート受容体は、イオンチャネル型と代謝型とに分類され、さらにイオンチャネル型は、アゴニストの選択性に基づいて、3種に分類される。これらは各々、NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体、AMPA (2-アミノ-3-(3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-イル) プロパン酸) 受容体およびカイネート受容体と呼ばれる。

【0005】NMDA受容体は、NMDA、イボテン酸などのアゴニストで選択的に活性化される。このNMDA受容体の強い刺激は、大量のカルシウムイオンの流入を引き起こし、これが神経細胞死の原因の一つと考えられている。このNMDA受容体の選択的アンタゴニストとして、これまでにD-AP5 (D-2-アミノ-5-ホスホバレリン酸)、CPP (3-[2-カルボキシピペラジン-4-イル] プロピル-1-リン酸) などが知られている。

【0006】AMPA受容体は、AMPA、グルタミン酸およびキスカル酸などのアゴニストで選択的に活性化される。AMPA受容体のアンタゴニストとして、DNQX (6, 7-ジニトロキノキサリン-2, 3-ジオン) (Ferrosan)、CNQX (6-シアノ-7-ニトロキノキサリン-2, 3-ジオン)、NBQX (2, 3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ(f)キノキサリン) (Ferrosan) およびYM900 (6-イミダゾリル-7-ニトロキノキサリン-2, 3-(1H, 4H)-ジオン) (山之内製薬) のようなキノキサリンを基本骨格とする誘導体の開発が進められている (Honoreら、Science、241、701-703(1988)、Sheardownら、Eur. J. Pharmacol.、174、197-204(1989)、国際公開番号W092/07847、1992年5月14日公開)。上記誘導体のいくつかのタイプがこれまでに報告されている：特開昭63-83074、特開昭63-258466、特開平1-153680、

特開平2-48578、特開平2-221263、および特開平2-221264。

【0007】動物実験においてAMPA受容体のアンタゴニストの数例が虚血症状に対して神経細胞保護作用を有することが報告(Sheardownら、Science、247、571-574(1990))されているが、脳への移行性が悪いことから中枢神経薬として実用化されていない。

【0008】NMDA受容体は、上記アゴニスト認識部位の他に、グリシンが結合するアロステリック部位を有し、本部位へのグリシンの結合によって、NMDA受容体機能が、著しく増強される特徴が知られている。最近、このアロステリックにNMDA受容体に作用する、上記グリシン結合部位に対するアンタゴニストまたはモジュレーターの開発にも関心が向けられている。本部位へのアンタゴニストとして、5, 7-ジクロロキヌレン酸、HA966(Eur. J. Pharmacol.、151、161-163(1988))などが知られている。

【0009】上記DNQXおよびCNQXが、本来のAMPA受容体に加え、上記グリシン結合部位にも拮抗作用を有することが確認されている(Birchら、Eur. J. Pharmacol.、156、177-180(1988)、Drejerら、Neurosci. Lett.、98、333-338(1989)、Sheardownら、Science、247、571-574(1990))。ジオキソテトラヒドロキノリン類もまた、上記グリシン結合部位およびAMPA受容体のいずれにも拮抗作用を示すことが知られている。

【0010】興奮性アミノ酸に起因する神経細胞死または変性から神経細胞を保護し、上記の疾患および症状に効果的な治療剤であるためには、上記NMDA受容体および/またはAMPA受容体にアンタゴニストとして効果的に機能することが必要(Mosingerら、Exp. Neuro 113、10-17(1991))とされている。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記の従来の課題を解決するものであり、その目的は中枢神経細胞に存在する、NMDA受容体グリシン結合部位および/またはAMPA受容体に対して優れた拮抗作用を示す化合物を提供することである。

【0012】

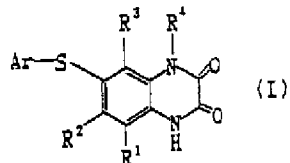
【課題を解決するための手段】本発明者らは、キノキサリン骨格の7位にヘテロアリールチオ基が導入された化合物が、NMDA受容体のグリシン結合部位および/またはAMPA受容体に対して拮抗作用を有し、興奮性アミノ酸に起因する神経細胞死または変性から神経細胞を保護するため、上記の疾患および症状に効果的であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】本発明の化合物は、次式(I)で表され

る、アリールチオキノキサリン誘導体である。

【0014】

【化3】



【0015】ここで、R¹は、水素、ハロゲンまたはニトロであり、R²は水素、ハロゲン(F、Clなど)、ニトロ、シアノまたはトリハロゲン化メチル(CF₃、CCl₃など)であり、R³は水素、ハロゲンまたはニトロであり、R⁴は、水素、置換されていてもよい低級アルキル(例えば、直鎖または分枝状のC₁~C₆アルキル)または置換されていてもよい低級シクロアルキル(例えば、C₃~C₇シクロアルキル)であり、Arは、置換されていてもよい、窒素原子を少なくとも1個含有する芳香族複素環であり、例えば、5または6員の単環化合物または縮合環化合物(例えば、9または10員の双環化合物)である。該芳香族複素環には、さらにOまたはSが含まれていてもよい。尚、R⁴の定義における置換基としては、ハロゲン、ニトロなどが例示され、Arにおける置換基としては、ハロゲン、ニトロ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシなどが例示される。

【0016】本発明の化合物(I)においては、キノキサリン骨格の7位にヘテロアリールチオ基が導入された点が特に構造上新規な部分であり薬理活性上重要である。

【0017】本発明は上記化合物(I)の製薬上許容される塩を包含する。これら塩類には、上記化合物と塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、または酢酸、酒石酸、フマル酸、スルホン酸などの有機酸との塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基との塩、あるいはジエチルアミンなどの有機塩基との塩を包含する。

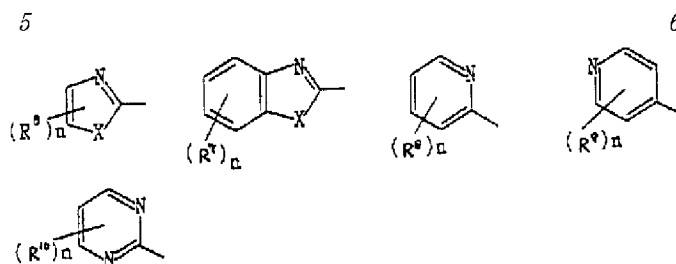
【0018】上記化合物(I)は、とり得る置換基によって、立体異性体および互変体が存在し得るが本発明の化合物は、これら異性体を包含する。

【0019】好適な実施態様においては、R¹、R³はともに水素である。

【0020】好適な実施態様においては、Arは以下に示す置換基のいずれかである。

【0021】

【化4】



【0022】ここで、XはNR⁶（R⁶は水素または低級アルキル（例えば、直鎖または分枝状のC₁～C₆アルキル））、OまたはSであり、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は、それぞれ、ハロゲン、ニトロ、シアノおよびトリハロゲン化メチルからなる群より選択される、同一

*本発明の、好ましいアリールチオキノキサリン誘導体の上記置換基R¹、R²、R³、R⁴、およびArの組み合わせを表1に示す。

【0023】

【表1】

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ar
水素	ニトロ	水素	水素	2-イミダゾリル
水素	ニトロ	水素	プロピル	2-イミダゾリル
水素	ニトロ	水素	メチル	2-イミダゾリル
水素	ニトロ	水素	水素	2-ベンズイミダゾリル
水素	ニトロ	水素	プロピル	2-ベンズイミダゾリル
水素	ニトロ	水素	メチル	2-ベンズイミダゾリル
水素	ニトロ	水素	水素	4-ヒリジル
水素	ニトロ	水素	プロピル	4-ヒリジル
水素	トリフロロメチル	水素	水素	2-イミダゾリル
水素	シアノ	水素	水素	2-イミダゾリル
水素	ニトロ	水素	水素	2-ヒリジル
水素	ニトロ	水素	水素	4-エトキシカルボニル-2-イミダゾリル
ニトロ	ハロゲン	水素	水素	2-イミダゾリル
水素	ハロゲン	ニトロ	水素	2-イミダゾリル
ハロゲン	水素	ハロゲン	シクロピル	2-オキサリル
ハロゲン	ハロゲン	ニトロ	シクロキリル	2-チアゾリル
ニトロ	水素	ハロゲン	水素	2-ベンズイミダゾリル

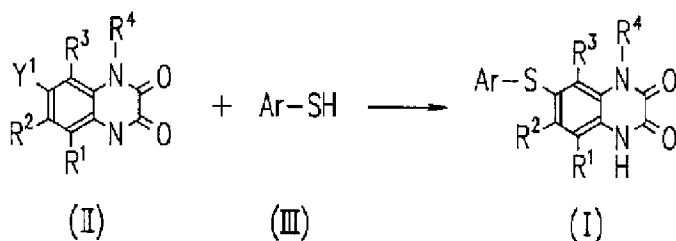
【0024】そして、本発明のグルタミン酸受容体拮抗剤は、上述の化合物を含有する。

【0025】本発明の化合物は、例えば以下の反応式で示される合成法1または2によって製造され得る。

※【0026】（1）合成法1

【0027】

【化5】



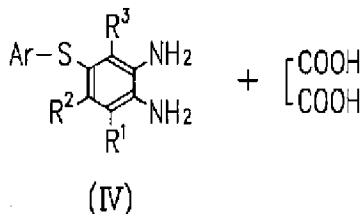
【0028】（式中のYはハロゲンを意味し、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は式（I）で規定したものと

同様であり、Arは上記で規定したものと同様である。）

この方法では、ハロゲン化キノキサリン化合物（I I）

7

とメルカプト化合物 (I I I) とを反応させる。この反応は通常、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド、アセトニトリル、アセトン、およびテトラヒドロフランのような有機溶媒中で好ましくは約80~180℃で加温して行われる。上記反応を促進するために種々の塩*



【0031】(式中のR¹、R²、およびR³は式(I)で規定したものと同様であり、Arは、上記で規定したものと同様である。)

上記方法では、アリールチオ-o-フェニレンジアミン誘導体 (I V) と、等モルまたは過剰なモル量のシュウ酸とを室温またはそれ以上の加温条件下で反応させる。シュウ酸の代用としてシュウ酸の反応性誘導体が上記反応に使用され得る。好ましい該誘導体は、塩類、エステル類、水和物、無水物、酸クロリドなどである。上記反応は、通常水性またはアルコール溶媒中で行われる。上記※

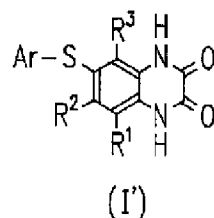
8

*基類が添加され得る。好ましい塩基は、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムである。

【0029】(2) 合成法2

【0030】

【化6】

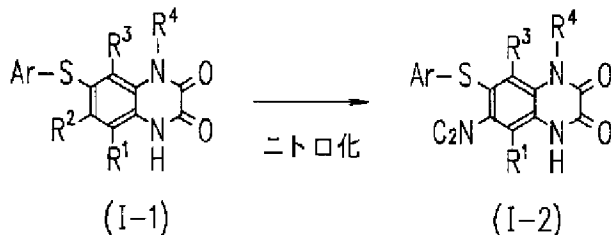


※反応を促進するために種々の酸が添加され得る。好ましい酸は、塩酸である。

【0032】本発明の化合物は、上記の製造法で得られた化合物に新たな置換基を導入し、または置換することによっても製造され得る。例えば、上記化合物のR² (5位) がニトロ基である化合物は、以下の反応式で示される、R²が水素原子である化合物をニトロ化することによっても得られる。

【0033】

【化7】



【0034】(式中のR¹およびR³は式(I)で規定したものと同様であり、Arは、上記で規定したものと同様である。)

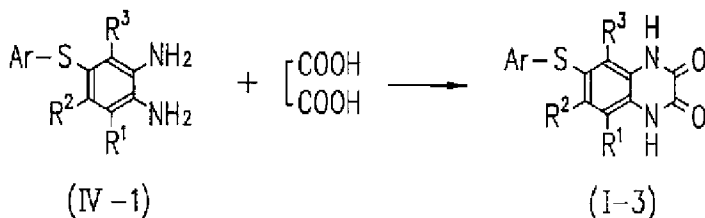
このニトロ化は、ニトロ基を有しない本発明のキノキサリン誘導体 (I-1) を硫酸または無水酢酸-酢酸酸性条件下、または硫酸-無水酢酸-酢酸酸性条件下で、硝酸またはその塩を作用させる方法で行なわれ得、またはスルホランのような有機溶媒中で、ニトロニウムテトラフルオロボレートとともに加熱する方法などによっても行★

★なわれ得る。

【0035】R²が、ハロゲン (F、Cl など)、シアノまたはトリハロゲン化メチルであるアリールチオキノキサリン誘導体は、例えば、以下の反応式で示されるように、これら置換基を有するo-フェニレンジアミンを、上記の合成法2により、シュウ酸またはシュウ酸の反応性誘導体と反応させることにより調製され得る。

【0036】

【化8】



【0037】(式中のR²は、ハロゲン、シアノまたはトリハロゲン化メチルであり、R¹およびR³は式(I)で規定したものと同様であり、Arは、上記で規定したものと同様である。)

本発明の化合物は、中枢神経細胞に存在するNMDA受容体のグリシン結合部位および/またはAMPA受容体に対して強い親和性を有している。そのためこれら受容

体の拮抗剤として作用する。このような受容体との結合能は³Hで標識した、グリシンまたはAMPAを用いた結合競合試験により測定され得、上記化合物のインビトロで示される薬理性能の指標となる。

【0038】NMDA受容体のグリシン部位に対する本化合物の結合能は、例えば、以下のような競合試験で測定され得る。

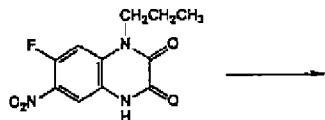
【0039】ラット大脳皮質を緩衝液とともにホモジナイズし、遠沈そして再懸濁を繰り返し、膜標本を作成する。この膜標本を ^3H グリシンおよび目的とする化合物を含む溶液と混合し、一定時間のインキュベーション後、希釈と濾過（濾紙を用いる）によって反応を停止させ、濾紙上の放射活性を液体シンチレーション・カウンターで測定する。非特異的結合は1mMの非放射性グリシンを用いて行ない、 IC_{50} 値を算出する。

【0040】AMPA受容体に対する本化合物の結合能は、例えば、以下のような競合試験で測定され得る。

【0041】ラット大脳皮質を緩衝液とともにホモジナイズし、遠沈そして再懸濁を繰り返し、膜標本を作成する。この膜標本を ^3H AMPAおよび目的とする化合物を含む溶液と混合し、一定時間のインキュベーション後、希釈と濾過（濾紙を用いる）によって反応を停止させ、濾紙上の放射活性を液体シンチレーション・カウンターで測定する。非特異的結合は1mMの非放射性グルタメートを用いて行ない、 IC_{50} 値を算出する。

【0042】本発明のアリールチオキノキサリン誘導体は、中枢神経NMDA受容体のグリシン結合部位および/またはAMPA受容体への興奮性アミノ酸の結合に起因する中枢神経疾患に対する有用な治療剤である。本発明のアリールチオキノキサリン誘導体を含有する治療剤は、被験体に経口的にまたは非経口的に投与することができる。本治療剤の形状として、注射可能な溶液または懸濁液、好ましくは水溶液が非経口的投与に適し、錠剤、またはカプセルが経口的投与に適している。これら治療剤には、種々の濃度で本発明のアリールチオキノキサリン誘導体を含有し得、薬学上許容し得る、生理食塩水、アルコール類、ひまし油、ゼラチン、ラクトース、デンプン、タルクなどの有機または無機の賦形剤が添加され得る。本治療剤にはさらに、所望の場合に、潤滑剤、安定化剤、乳化剤などの種々の補助剤が添加され得る。

【0043】本発明の治療剤の投与量は、被験体の年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間などにより変化し得るが、通常の成人の場合、経口投与では1*



【0051】7-(2-イミダゾリルチオ)-6-ニトロ-1-プロピルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

7-フルオロ-6-ニトロ-1-プロピルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン543mg、2-メルカプトイミダゾール400mg、86%水酸化カリウム260mg、およびジメチルスルホキシド10mlの混合物を実施例1と同様の手順で処理し、7-(2-イミダゾリルチオ)-6-ニトロ-1-プロピルキノキサリン-2,3(1,4)-ジオン 650mg(93.6%)を得た。

【0052】融点： $>310^\circ\text{C}$ (DMF-MeOH)

*日当たり、10~1000mg、好ましくは50~200 mgの範囲であり、静脈内投与では、10~200mgの範囲で1日1回または数回投与される。

【0044】以下の実施例にて、本発明をさらに詳細に説明するが、これらはなんら本発明を限定するものではない。

【0045】

【実施例】

(実施例1)

【0046】

【化9】



【0047】7-(2-イミダゾリルチオ)-6-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

6-フルオロ-7-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン400mg、2-メルカプトイミダゾール400mg、86%水酸化カリウム260mg、およびジメチルスルホキシド9mlの混合物を 130°C の油浴上で6.5時間加温攪拌した。空冷後、反応液を氷水中に注ぎ塩酸水で中和し、析出結晶を濾取した。粗結晶を、水およびエーテルで充分洗浄し、7-(2-イミダゾリルチオ)-6-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオンの結晶560mg(78.9%)を得た。この結晶をメタノール/ジメチルホルムアルデヒドにより再結晶し、減圧乾燥することによって融点 310°C 以上の黄色の結晶を得た。

【0048】融点： $>310^\circ\text{C}$

元素分析($\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)として

計算値：C, 42.78; H, 2.41; N, 22.67; S, 10.38(%)

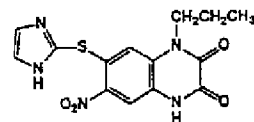
実験値：C, 42.82; H, 2.61; N, 22.58; S, 10.23(%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 6.45(1H, s), 7.27(1H, d, $J=1.2$), 7.52(1H, d, $J=1.2$), 8.00(1H, s), 12.10(1H, s), 12.25(1H, s), 13.01(1H, s)。

【0049】(実施例2)

【0050】

【化10】



元素分析($\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}\cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$)として

計算値：C, 46.95; H, 4.00; N, 19.55; S, 8.95(%)

実験値：C, 47.00; H, 4.13; N, 19.62; S, 8.66(%)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.802(3H, t, $J=7.2$), 1.32(2H, m), 3.57-3.62(2H), 6.31(1H, s), 7.33(1H, s), 7.57(1H, s), 8.05(1H, s), 12.25(1H, s), 13.17(1H, s)。

【0053】(実施例3)

【0054】

【化11】

11

12



【0055】 7-(2-イミダゾリルチオ)-6-ニトロ-1-メチルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

7-フルオロ-6-ニトロ-1-メチルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン478mg、2-メルカプトイミダゾール400mg、86%水酸化カリウム260mg、およびジメチルスルホキシド9mlの混合物を実施例1と同様の手順で処理し、7-(2-イミダゾリルチオ)-6-ニトロ-1-メチルキノキサリン-2,3(1,4)-ジオン 480mg(75.2%)を得た。

【0056】 融点: >300°C (DMF-MeOH)

元素分析(C₁₂H₆N₅O₄S·0.5DMF)として

計算値: C, 45.57; H, 3.54; N, 21.65(%)

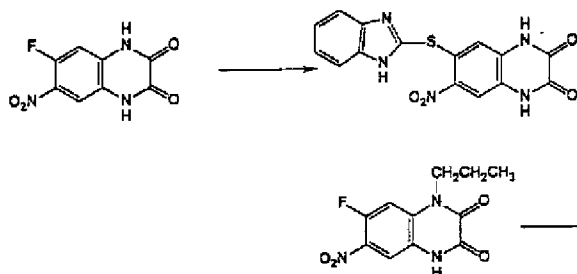
実験値: C, 45.29; H, 3.77; N, 21.39(%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.11(3H, s), 6.38(1H, s), 7.31(1H, s), 7.54(1H, s), 8.03(1H, s), 12.24(1H, br. s), 13.11(1H, br. s)。

【0057】 (実施例4)

【0058】

【化12】



【0063】 7-(2-ベンズイミダゾリルチオ)-6-ニトロ-1-プロピルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

7-フルオロ-6-ニトロ-1-プロピルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン400mg、2-ベンズメルカプトイミダゾール450mg、86%水酸化カリウム195mg、およびジメチルスルホキシド8mlの混合物を実施例1と同様の手順で処理し、7-(2-ベンズイミダゾリルチオ)-6-ニトロ-1-プロピルキノキサリン-2,3(1,4)-ジオン 190mg(31.9%)を得た。

【0064】 融点: 333~336°C(dec) (CHCl₃-MeOH)

元素分析(C₁₈H₁₅N₅O₄S)として

計算値: C, 54.40; H, 3.80; N, 17.62; S, 8.07(%)

実験値: C, 44.28; H, 3.86; N, 17.57; S, 8.01(%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.303(3H, t, J=7.4), 1.12(2H, m), 3.51(2H, m), 6.76(1H, s), 7.32(1H, m), 7.63(1H, m), 8.07(1H, s), 12.30(1H, br. s), 13.40(1H, br. s)。

【0065】 (実施例6)

【0066】

【化14】

* 【0059】 7-(2-ベンズイミダゾリルチオ)-6-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

6-フルオロ-7-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン450mg、2-メルカプトベンズイミダゾール780mg、86%水酸化カリウム260mg、およびジメチルスルホキシド9mlの混合物を130°Cの油浴上で7時間加熱攪拌した。実施例1と同様の手順で処理し、7-(2-ベンズイミダゾリルチオ)-6-ニトロキノキサリン-2,3(1,4)-ジオン 290mg(40.8%)を得た。

【0060】 融点: >300°C (CHCl₃-MeOH)

元素分析(C₁₅H₉N₅O₄S·0.3H₂O)として

計算値: C, 49.94; H, 2.68; N, 19.41; S, 8.89(%)

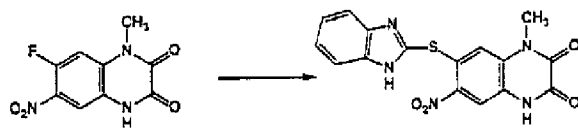
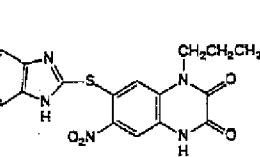
実験値: C, 49.73; H, 2.81; N, 19.41; S, 8.70(%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.73(1H, s), 7.30(2H, m), 7.54(1H, m), 7.72(1H, m), 8.02(1H, s), 12.14(2H, br. s), 13.30(1H, br. s)。

【0061】 (実施例5)

【0062】

【化13】



【0067】 7-(2-ベンズイミダゾリルチオ)-6-ニトロ-1-メチルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

7-フルオロ-6-ニトロ-1-メチルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン478mg、2-ベンズメルカプトイミダゾール600mg、86%水酸化カリウム260mg、およびジメチルスルホキシド9mlの混合物を実施例1と同様の手順で処理し、7-(2-ベンズイミダゾリルチオ)-6-ニトロ-1-メチルキノキサリン-2,3(1,4)-ジオン 250mg(33.9%)を得た。

【0068】 融点: >300°C (DMF-MeOH)

元素分析(C₁₆H₁₁N₅O₄S·0.5DMF)として

計算値: C, 51.78; H, 3.60; N, 18.98(%)

実験値: C, 51.53; H, 3.84; N, 18.82(%)

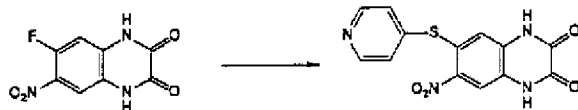
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.15(3H, s), 7.26(1H, s), 8.04(1H, s), 12.31(1H, br. s), 13.22(1H, br. s)。

【0069】 (実施例7)

【0070】

13

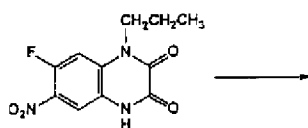
【化15】



【0071】6-ニトロ-7-(4-ピリジルチオ)-キノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

7-フルオロ-6-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン500mg、4-メルカプトピリジン493mg、86%水酸化カリウム289mg、およびジメチルスルホキシド10mlの混合物を130℃の油浴上で6時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を氷水中に注ぎ塩酸水で弱酸性とし、析出結晶を濾取した。粗結晶を、水およびエーテルで充分洗浄し、6-ニト

10

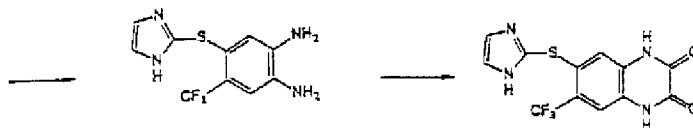
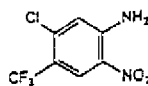


【0075】6-ニトロ-7-(4-ピリジルチオ)-1-プロピルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

7-フルオロ-6-ニトロ-1-プロピルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン400mg、2-メルカプトピリジン333mg、86%水酸化カリウム195mg、およびジメチルスルホキシド9mlの混合物を実施例7と同様の手順で処理し、6-ニトロ-7-(4-ピリジルチオ)-1-プロピルキノキサリン-2,3(1,4)-ジオン330mg(61.5%)を得た。

【0076】融点：233～239℃(CHCl₃-MeOH)

※



【0079】1) 7-(2-イミダゾリルチオ)-4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリン

5-クロロ-4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリン2.83g、2-メルカプトイミダゾール1.77g、86%水酸化カリウム1.15g、およびジメチルスルホキシド50mlの混合物を120℃の油浴上で5時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を氷水中に注ぎ、析出結晶を濾取した。粗結晶を、水およびエーテルで充分洗浄し、5-(2-イミダゾリルチオ)-4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリン2.93g(81.8%)を得た。この結晶を塩化メチレン-イソプロパノール/イソプロピルエーテルの混合溶媒により再結晶することによって黄色の結晶を得た。

【0080】融点：234～235℃

元素分析(C₁₀H₆N₄O₂F₃S)として

計算値：C, 39.48; H, 2.32; N, 18.41(%)

50

14

*ロ-7-(4-ピリジルチオ)-キノキサリン-2,3(1,4)-ジオンの結晶 87mg(21.5%)を得た。この結晶をメタノール/ジメチルホルムアルデヒドにより再結晶し、減圧乾燥することによって黄色の結晶を得た。

【0072】融点：>300℃

元素分析(C₁₃H₈N₄O₄S・0.2H₂O)として

計算値：C, 48.81; H, 2.65; N, 17.51; S, 10.02(%)

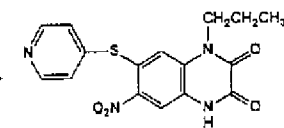
実験値：C, 48.76; H, 2.83; N, 17.37; S, 9.87(%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.92(1H, s), 7.46-7.49(2H), 7.97(1H, s), 8.62-8.65(2H), 12.16(2H, br. s)。

【0073】(実施例8)

【0074】

【化16】

※元素分析(C₁₆H₁₄N₄O₄S・0.3H₂O)として

計算値：C, 52.83; H, 4.05; N, 15.40; S, 8.81(%)

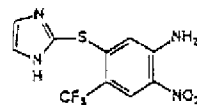
実験値：C, 52.64; H, 4.00; N, 15.56; S, 8.76(%)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.69(3H, t, J=7.4), 1.35(2H, m), 3.79(2H, m), 6.99(1H, s), 7.45-7.48(2H), 8.00(1H, s), 8.60-8.63(2H), 12.40(1H, br. s)。

【0077】(実施例9)

【0078】

【化17】



実験値：C, 39.61; H, 2.52; N, 18.14(%)

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ: 6.35(2H, s), 7.27(1H, s), 7.53(1H, s), 7.92(1H, s), 8.25(1H, s), 13.11(1H, br. s)。

【0081】2) 5-(2-イミダゾリルチオ)-4-トリフルオロメチル-1,2-フェニレンジアミン

5-(2-イミダゾリルチオ)-4-トリフルオロメチル-2-ニトロアニリン2.7g、鉄粉2.98g、80%エタノール30ml、および濃塩酸0.13mlの混合物を油浴上で70分間加熱還流した。熱時反応液をハイフろスーパーセルで濾別し、熱80%エタノールで洗浄後溶媒を除去した。粗結晶をシリカゲル45gを充填したカラムで精製し、次いでメタノール/クロロホルム混合液(1:30)で溶出し、5-(2-イミダゾリルチオ)-4-トリフルオロメチル-1,2-フェニレンジアミンの結晶2.05g(84.4%)を得た。

【0082】融点：138-141℃(分解)

元素分析($C_{16}H_9N_4F_3S$)として

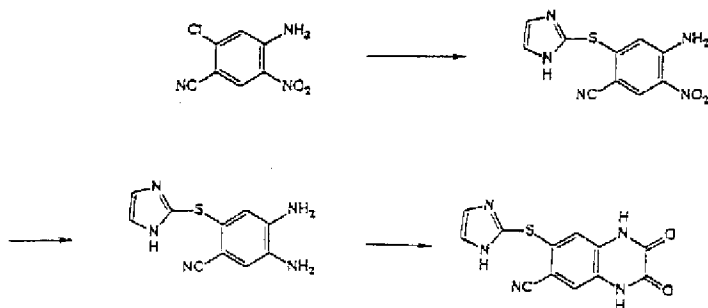
計算値: C, 43.79; H, 3.31; N, 20.43(%)

実験値: C, 43.72; H, 3.43; N, 20.26(%)

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 4.99(2H, s), 5.20(2H, s), 6.43(1H, s), 6.84(1H, s), 6.99(1H, s), 7.21(1H, s), 12.31(1H, br. s)。

【0083】3) 6-(2-イミダゾリルチオ)-7-トリフルオロメチルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

5-(2-イミダゾリルチオ)-4-トリフルオロメチル-1,2-フェニレンジアミン548mg、シュウ酸270mg、および2N塩酸20mlの混合物を油浴上で5時間加熱還流した。冷却後析出結晶を濾取して、塩酸塩の粗結晶410mg(56.7%)を得た。粗結晶に水を加えアンモニア水で中和後析出結晶を*



【0087】1) 7-(2-イミダゾリルチオ)-4-シアノ-2-ニトロ-アニリン

5-クロロ-4-シアノ-2-ニトロアニリン2.5g、2-メルカプトイミダゾール1.91g、86%水酸化カリウム1.24g、およびジメチルスルホキシド45mlの混合物を125℃の油浴上で6時間加熱攪拌した。空冷後、反応液を氷水中に注ぎ、析出結晶を濾取した。粗結晶を、水およびエーテルで充分洗浄し、5-(2-イミダゾリルチオ)-4-シアノ-2-ニトロ-アニリン1.58g(47.9%)を得た。この結晶を塩化メチレン/イソプロパノールの混合溶媒により再結晶することによって黄色の結晶を得た。

【0088】融点: 158-162℃

元素分析($C_{16}H_7N_5O_2S$)として

計算値: C, 45.97; H, 2.70; N, 26.81; S, 12.27(%)

実験値: C, 45.72; H, 2.81; N, 26.57; S, 12.15(%)

1H -NMR(d_6 -DMSO) δ : 6.34(2H, s), 7.26(1H, s), 7.54(1H, s), 8.07(1H, s), 8.49(1H, s), 13.12(1H, br. s)。

【0089】2) 5-(2-イミダゾリルチオ)-4-シアノ-1,2-フェニレンジアミン

5-(2-イミダゾリルチオ)-4-シアノ-2-ニトロ-アニリン1.55g、鉄粉1.99g、80%エタノール20ml、および濃塩酸0.1mlの混合物を油浴上で70時間加熱還流した。実施例9と同様の手順で処理して5-(2-イミダゾリルチオ)-4-シアノ-1,2-フェニレンジアミンの結晶1.02g(73.4%)を得た。

【0090】融点: 151-155℃(分解)

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 5.03(2H, s), 5.59(2H, s), 6.39(1H, s), 6.76(1H, s), 7.01(1H, s), 7.25(1H, s), 12.51(1

*濾取した。メタノール/クロロホルムにより再結晶し、6-(2-イミダゾリルチオ)-7-トリフルオロメチルキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン250mgを得た。

【0084】融点: >300℃

元素分析($C_{12}H_7N_4O_2F_3S \cdot 0.2H_2O$)として

計算値: C, 43.43; H, 2.25; N, 16.88(%)

実験値: C, 43.51; H, 2.54; N, 16.83(%)

1H -NMR(D_2O - HNO_3) δ : 6.84(1H, s), 7.18(1H, s), 7.42(1H, s), 7.45(1H, s), 12.04(1H, br. s), 12.88(1H, br. s)。

【0085】(実施例10)

【0086】

【化18】

H, br. s)。

【0091】3) 6-(2-イミダゾリルチオ)-7-シアノキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

5-(2-イミダゾリルチオ)-4-シアノ-1,2-フェニレンジアミン1.00g、シュウ酸585mg、および2N塩酸30mlの混合物を油浴上で3時間加熱還流した。冷却後、析出結晶を濾取して、塩酸塩の粗結晶620mgを得た。粗結晶に水を加えアンモニア水で中和後析出結晶を濾取し、次いでメタノール/クロロホルムにより再結晶し、6-(2-イミダゾリルチオ)-7-シアノキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン420mg(34.1%)を得た。

【0092】融点: >300℃

元素分析($C_{12}H_7N_5O_2S \cdot H_2O$)として

計算値: C, 47.52; H, 2.99; N, 23.09(%)

実験値: C, 47.39; H, 3.05; N, 23.88(%)

1H -NMR(D_2O - HNO_3) δ : 6.86(1H, s), 7.18(1H, s), 7.41(1H, s), 7.88(1H, s), 12.20(1H, br. s), 12.98(1H, br. s)。

【0093】(実施例11)

【0094】

【化19】



【0095】6-ニトロ-7-(2-チアゾロチオ)キノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

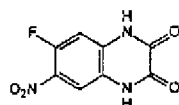
6-フルオロ-7-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン450mg、2-メルカプトチアゾール351mg、86%水酸化カリウ

ム195mg、およびジメチルスルホキシド8mlの混合物を実施例1と同様の手順で処理し、6-ニトロ-7-(2-チアゾロチオ)キノキサリン-2,3(1,4)-ジオン 500mg(77.6%)を得た。

【0096】融点： $>300^{\circ}\text{C}$ (CHCl_3 -MeOH)

元素分析($\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$)として

計算値：C, 40.99; H, 1.88; N, 17.38(%)



*

【0099】6-ニトロ-7-(2-ベンズチアゾロチオ)-キノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

7-フルオロ-6-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン450mg、4-メルカプトベンズチアゾール501mg、86%水酸化カリウム195mg、およびジメチルスルホキシド8mlの混合物を実施例1と同様の手順で処理し、6-ニトロ-7-(2-ベンズチアゾロチオ)-キノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオンの結晶 690mg(90.1%)を得た。この結晶をメタノール/塩化メチレンにより再結晶し黄色の結晶を得た。

【0100】融点： $>300^{\circ}\text{C}$

元素分析($\text{C}_{15}\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0.5\text{MeOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$)

計算値：C, 46.85; H, 2.79; N, 14.10(%)

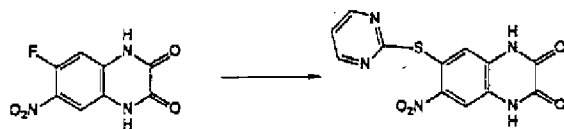
実験値：C, 46.89; H, 3.09; N, 14.12(%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.15(1H, s), 7.54-7.65(2H), 8.02(1H, s), 8.08-8.19(2H), 12.21(2H, br. s)。

【0101】(実施例13)

【0102】

【化21】



【0103】6-ニトロ-7-(2-ピリミジンチオ)-キノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

7-フルオロ-6-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン226mg、2-メルカプトピリミジン123mg、およびジメチルホルムアミド5mlの混合物に、金属ナトリウム28.1mgとエタノール1mlよりなる溶液を加え110 $^{\circ}\text{C}$ で90分間反応させた。反応後溶媒を留去し、残渣に2N塩酸10mlを加え析出結晶を濾取した。粗結晶を、水/エタノールにより再結晶し、減圧乾燥することによって6-ニトロ-7-(2-ピリミジンチオ)-キノキサリン-2,3(1H,4H)の橙色結晶 137mg(43.2%)を得た。

【0104】融点： $>300^{\circ}\text{C}$

元素分析($\text{C}_{12}\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$)

計算値：C, 42.99; H, 2.71; N, 20.89; S, 9.56(%)

実験値：C, 42.80; H, 2.79; N, 20.82; S, 9.17(%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.32(1H, m), 7.47(1H, s), 7.90(1H, s), 8.62(1H, s), 8.64(1H, s), 12.26(2H, br. s)。

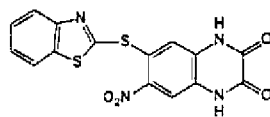
*実験値：C, 40.74; H, 2.08; N, 17.39(%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.74(1H, s), 8.01(1H, s), 8.17(1H, d, J=5.4), 8.19(1H, d, J=5.4), 12.17(2H, br. s)。

【0097】(実施例12)

【0098】

【化20】



【0105】(実施例14)

【0106】

【化22】



【0107】7-(4-エトキシカルボニル-2-イミダゾリルチオ)-6-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン

7-フルオロ-6-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオン450mg、4-エトキシカルボニル-2-チオール516mg、86%水酸化カリウム192mg、およびジメチルスルホキシド8mlの混合物を、120 $^{\circ}\text{C}$ で2時間加熱反応させた。反応後、実施例1と同様の手順で処理し、7-(4-エトキシカルボニル-2-イミダゾリルチオ)-6-ニトロキノキサリン-2,3(1H,4H)-ジオンの結晶330mg(43.8%)を得た。この結晶を、ジメチルホルムアミド/メタノールにより再結晶し、黄色の結晶を得た。

【0108】融点： $>300^{\circ}\text{C}$

元素分析($\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_6\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$)

計算値：C, 44.35; H, 2.98; N, 18.47(%)

実験値：C, 44.23; H, 3.19; N, 18.65(%)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.31(3H, J=7.2), 4.28(2H, q, J=7.2), 6.39(1H, m), 8.02(1H, s), 8.21(1H, m), 12.14(2H, br. s), 13.60(1H, br. s)。

【0109】(試験例1：AMPA受容体に対する結合競合試験) 上記の実施例で得られた化合物について、AMPA受容体に対する結合競合試験を以下の要領で行った。

【0110】Slc-Wistar系ラット(体重250~300g)の大脳皮質を、10倍量の30mMトリス酢酸緩衝液(2.5mM CaCl_2 を含む、pH7.1)でホモジナイズし、30,000g、15分間の遠沈そして再懸濁を3回繰り返した。最終懸濁液を、-80 $^{\circ}\text{C}$ で実験時まで保存した。この懸濁液の凍結物を室温条件下で融解し、30mMトリス酢酸緩衝液(2.5mM CaCl_2 および100mM KSCNを含む、pH7.1)に懸濁して膜標本とした。この膜標本を30nM [^3H] AMPAおよび上記化合物の種々の濃度の溶液と混合し、0 $^{\circ}\text{C}$ で30分間インキュベーションを行った。これを希釈、濾過(Whatman GF

(/C濾紙を用いる) することによって反応を停止させ、濾紙上の ^3H の放射活性を液体シンチレーション・カウンタで測定した。非特異的結合は1 mMの非放射性性グルタメートを用いて試験し、 1C_{50} 値を算出した。試験結果を表2に示す。

【0111】（試験例2：NMDA受容体グリシン結合部位に対する結合競合試験）上記実施例で得られた化合物について、NMDA受容体グリシン結合部位に対する結合競合試験を以下の要領で行った。

【0112】Slc-Wistar系ラット（体重250～300g）の
 大脳皮質を、20倍量の5 mMトリス酢酸緩衝液（1 mM EGT
 A、0.1 mM PMSFおよび0.01%パシトラシンを含む、pH7.
 4）でホモジナイズし、50,000g、30分間の遠沈そして再
 懸濁を4回繰り返した。最終懸濁液を、-80℃で実験時*

* まで保存した。この懸濁液の凍結物を室温条件下で融解し、0.08%トリトンX-100液で2℃、10分間のインキュベーションを行った後、2回洗浄し、50mMトリス酢酸緩衝液(pH7.4)に懸濁して膜標本とした。この膜標本を100nM³H]グリシンおよび上記化合物の種々の濃度の溶液と混合し、0℃で10分間インキュベーションを行った。これを希釈、濾過(Whatman GF/C濾紙を用いる)することによって反応を停止させ、濾紙上の³Hの放射活性を液体シンチレーション・カウンタで測定した。非特異的結合は1mMの非放射性グリシンを用いて試験し、IC₅₀値を算出した。試験結果を表2に示す。

【0 1 1 3】

【表 2】

AMP A 受容体に対する結合競合試験および NMD A 受容体グリシン結合部位に
対する結合競合試験

	AMPA	ケリソ
	IC50 (μM)	IC50 (μM)
実施例 1	0.38	—
実施例 2	0.19	7.0
実施例 3	0.20	—
実施例 4	0.85	—
実施例 5	0.13	—
実施例 6	0.21	—
実施例 7	1.5	4.3
実施例 8	0.67	—
実施例 14	0.25	2.6

【0 1 1 4】

【発明の効果】本発明により、NMDA受容体のグリシン結合部位および／またはAMPA受容体に対して優れた拮抗作用を示す新規化合物である、アリールチオキノキサリン誘導体が提供される。この化合物を含有するグ

ルタミン酸受容体拮抗剤は、興奮性アミノ酸がNMDA受容体またはAMPA受容体に結合するのを阻害し、また、ラットのVIVO試験においてAMPA痙攣を有意に抑制するので、該興奮性アミノ酸に起因する中枢神経疾患の治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

A 6 1 K 31/495

31/505

C 0 7 D 401/12

413/12

417/12

識別記号

室内整理番号

F I

技術表示箇所

AAB

AAM

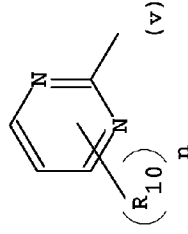
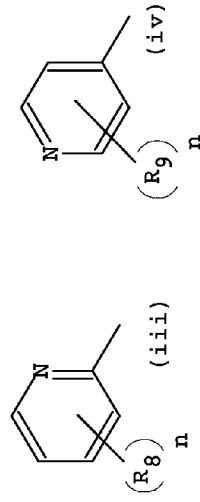
AED

241

241

241

<p>96-184793/19 B02 SHIONOGI & CO LTD 94.08.25 94JP-200587 (96.03.05) C07D 403/12, A61K 31/495, 31/505, C07D 417/12, 413/12, 401/12 New aryl-thio-quinoxaline derivs. - inhibit binding of excitable amino acids to NMDA or AMPA receptor and so are useful in treatment of central nervous diseases C96-058575</p>	<p>SHIO 94.08.25 *JP 08059660-A</p>
<p>Aryl-thio-quinoxaline derivs. of formula (I) and their salts, are new.</p> <div data-bbox="776 1234 1019 1696"> <p>(I)</p> </div> <p>R₁ and R₃ = H, halo or NO₂; R₂ = H, halo, NO₂, CN or trihalomethyl; R₄ = H or opt. substd. lower alkyl or lower cycloalkyl; and</p>	<p>B(6-D6, 14-J1, 14-L6) .3</p> <p>Ar = opt. substd. aromatic heterocycle having at least one nitrogen atom.</p> <p><u>MORE SPECIFICALLY</u> R₁ and R₃ = H; Ar = gp. of formula (i)-(v):</p> <div data-bbox="776 352 954 949"> <p>(i)</p> <p>(ii)</p> </div> <p>JP 08059660-A+</p>

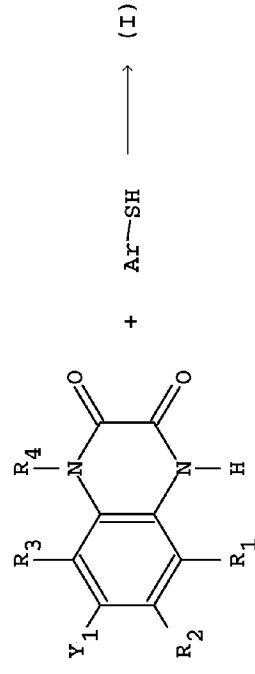


X = NR₅;
 R₅ = H or lower alkyl;
 R₆-R₁₀ = halo, NO₂, CN or trihalomethyl; and
 n = 0-2.

USE

(I) inhibit binding of excitable amino acids to NMDA receptor or AMPA receptor and so are useful as therapeutic agents for central nervous diseases. (I) are used in glutamic acid receptor antagonists (claimed).

PREPARATION



Y₁ = halo.

96-184793/19	<p><u>EXAMPLE</u></p> <p>A mixt. of 6-fluoro-7-nitroquinoxaline-2,3(1H,4H)-dione (400 mg), 2-mercapto-imidazole (400 mg), 86% NaOH (260 mg) and DMSO (9 ml) was stirred at 130 °C for 6.5 hrs., cooled, poured into ice water and neutralised with aq. HCl. The ppte. was filtered and washed with water and ether to give 7-(2-imidazolyl-thio)-6-nitro-quinoxaline-2,3(1H,4H)-dione (560 mg, 78.9% yield), m.pt. > 310 °C (from methanol/DMF). (STUB) (11pp085DwgNo.0/0)</p>	
JP 08059660-A/2		